

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 2002-511099

(43)Date of publication of application: 09.04.2002

(57)Abstract

The present invention provides a novel pharmaceutical composition based on the use of a particular oil phase which comprises a lipophilic, pharmaceutically active agent, a mixture of diglyceride and monoglyceride in a ratio of from about 9:1 to about 6:4 by weight (diglyceride:monoglyceride) wherein the diglyceride and monoglyceride are mono- or di-unsaturated fatty acid esters of glycerol having sixteen to twenty-two carbon chain length, one or more pharmaceutically acceptable solvents, and one or more pharmaceutically acceptable surfactants. The composition is in a form of self-emulsifying formulation which provides high concentration and high oral bioavailability for lipophilic compounds.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2002-511099

(P2002-511099A)

(43) 公表日 平成14年4月9日(2002.4.9)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 6 1 K 9/107		A 6 1 K 9/107	
31/192		31/192	
31/337		31/337	
31/355		31/355	
31/4166		31/4166	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 37 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願平11-510974	(71) 出願人	ファルマシア・アンド・アップジョン・カンパニー
(86) (22) 出願日	平成10年7月27日(1998.7.27)		アメリカ合衆国49001ミシガン州カラマズー、ヘンリエッタ・ストリート301番
(85) 翻訳文提出日	平成11年12月15日(1999.12.15)	(72) 発明者	モロゾウィッチ, ウォルター
(86) 国際出願番号	PCT/US98/14818		アメリカ合衆国49002ミシガン州カラマズー、チカディー5330番
(87) 国際公開番号	WO99/06024	(72) 発明者	ガオ, ピン
(87) 国際公開日	平成11年2月11日(1999.2.11)		アメリカ合衆国49024ミシガン州ボーティジ、クラウン・ポイント・サークル7191番
(31) 優先権主張番号	60/054,012	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(32) 優先日	平成9年7月29日(1997.7.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/054,078		
(32) 優先日	平成9年7月29日(1997.7.29)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 親油性化合物用の自己乳化性処方

(57) 【要約】

本発明は、親油性で医薬上活性な剤、約9:1ないし約6:4 (ジグリセリド:モノグリセリド) の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、1またはそれを超える医薬上許容される溶媒および1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含み、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドが16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノ-またはジ-不飽和脂肪酸エステルである特定の油相の使用に基く、新規の医薬組成物を提供する。該組成物は、親油性化合物に高濃度および高経口バイオアベイラビリティを供する自己乳化性処方の形態で存在する。

【特許請求の範囲】

1. (a) 親油性で医薬上活性な剤、
(b) 約9：1ないし約6：4（ジグリセリド：モノグリセリド）の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノーまたはジー不飽和脂肪酸エステルであり、
(c) 1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および
(d) 1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含む医薬組成物。
2. 該親油性で医薬上活性な剤が、サイクロスポリン、酢酸メドロキシプロゲステロン(Medroxyprogesterone Acetate)、プロゲステロン(Progesterone)、テストステロン、トログリタゾン(Troglitazone)、ピオグリタゾン(Pioglitazone)、グリブリド(Glyburide)、ケトコナゾール(Ketoconazole)、イトラコナゾール(Itraconazole)、カンプトテシン、S N-38、塩酸イリノテカン(Irinotecan hydrochloride)、パクリタキセル(Paclitaxel)、ドセタキセル(Docetaxel)、P N U-1、P G E_{2α}、P G E₁、P G E₂、デラビルジンメシラート(Delavirdine mesylate)、ビタミンE、チリラザドメシラート(Tirilazad Mesylate)、グリセオフルビン(Griseofulvin)、フェニトイン(Phenytoin)、イブプロフェン、フルルビプロフェン(Flurbiprofen)、P N U-2、P N U-3およびP N U-4よりなる群から選択されることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。
3. 該親油性で医薬上活性な剤が、サイクロスポリンAまたは塩酸イリノテカンであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。
4. 該親油性で医薬上活性な剤が、合計組成物の約4重量%ないし約40重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。
5. 該親油性で医薬上活性な剤が、合計組成物の約5重量%ないし約30重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。
6. 該ジグリセリドがジオレイン、ジリノレアートまたはそれらの混合物であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

7. 該ジグリセリドがジオレインであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

8. 該モノグリセリドがモノオレイン、モノリノレートまたはそれらの混合物であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

9. 該モノグリセリドがモノオレインであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

10. 該ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物が、合計組成物の約5重量%ないし約40重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

11. 該ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物が、合計組成物の約5重量%ないし約35重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

12. 該ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物が、約8:2(ジグリセリド:モノグリセリド)の重量比で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

13. 該ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物が、約9:1(ジグリセリド:モノグリセリド)の重量比で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

14. 該医薬上許容される溶媒が、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、トリアセチン、ジメチルイソソルビド、グリコフロール(glycofurol)、プロピレンカーボネート、水、ジメチルアセトアミド、またはそれらの混合物であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

15. 該医薬上許容される溶媒がプロピレングリコールであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

16. 該医薬上許容される溶媒が、約1:1の比でプロピレングリコールおよび95%(v/v)エタノールを含む混合物であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

17. 該医薬上許容される溶媒が、合計組成物の約10重量%ないし約30重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

18. 該医薬上許容される溶媒が、合計組成物の約15重量%ないし約25重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

19. 該医薬上許容される界面活性剤が、ポリオキシル40硬化ヒマシ油、ポリオキシル35ヒマシ油、ソルトール(Solutol)HS-15、タガット(Tagat)TO、ペグリコール(Peglicol)6-オレエート、ポリオキシエチレンステアレート、ポロキサマー(Poloxamer)、ポリソルベートまたは飽和ポリグリコール化グリセリンであることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

20. 該医薬上許容される界面活性剤が、ポリオキシル40硬化ヒマシ油またはポリオキシル35ヒマシ油であることを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

21. クレモフォア(Cremophor)RH40である請求項19記載のポリオキシル40硬化ヒマシ油。

22. クレモフォアELまたはクレモフォアEL-Pである請求項19記載のポリオキシル35硬化ヒマシ油。

23. 該界面活性剤が、合計組成物の約10重量%ないし約50重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

24. 該界面活性剤が、合計組成物の約30重量%ないし約45重量%の量で存在することを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

25. さらに、塩基性アミンを含むことを特徴とする請求項1記載の医薬組成物。

26. 該塩基性アミンが低級アルキルアミン、塩基性アミノ酸またはコリンヒドロキシドであることを特徴とする請求項25記載の医薬組成物。

27. 該低級アルキルアミンが、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、ジメチルアミノエタノールまたはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンであることを特徴とする請求項26記載の医薬組成物。

28. 該塩基性アミノ酸が、アルギニン、リジンまたはグアニジンであることを特徴とする請求項26記載の医薬組成物。

29. 該塩基性アミンが、合計組成物の約0.1重量%ないし約10重量%の量で存在することを特徴とする請求項25記載の医薬組成物。

30. 約9:1ないし約6:4（ジグリセリド:モノグリセリド v/v）の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含み、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドが16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノーまたはジ不飽和脂肪酸エステルであることを特徴とする親油性で医薬上活性な剤用の自己乳化性処方ビヒクル。

31. さらに、請求項25記載の塩基性アミンを含む請求項30記載の自己乳化担体。

【発明の詳細な説明】

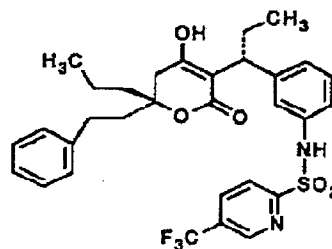
親油性化合物用の自己乳化性処方

発明の分野

本発明は、親油性の医薬上活性な剤に高い濃度および高い経口バイオアベイラビリティを供する、自己乳化性処方形態の新規な医薬組成物に関する。

発明の背景

最近、特定のピラノン化合物がレトロウイルス・プロテアーゼを阻害し、したがってそれが後天性免疫不全症候群（AIDS）を引起すヒト免疫不全ウイルス（HIV）に感染した患者の治療に有用であることが発見された。詳細には、式Iで示されるピラノン化合物がレトロウイルス・プロテアーゼの阻害剤としてとりわけ有効であることが判明した。



I

しかしながら、多くのほかのHIVプロテアーゼ阻害剤と同様に、これらの化合物も特質上親油性であり、したがってほとんど水に溶けない。例えば、式Iで示される化合物は、（腸のpHに近い）pH6.5の緩衝液では約 $1\mu\text{g}/\text{ml}$ の水溶解度を有し、これは極めて乏しい水溶解度と考えられ、遊離酸形態では非常に低い経口バイオアベイラビリティしか供しないと予想される。いずれの経路によって投与される有効薬剤物質または治療基も、全身吸収および治療応答には

幾分かの水溶解度を有していなければならないことはよく知られている。ほとんど水に溶けない化合物は、しばしば不完全なまたは不安定ないずれかの吸収を示し、したがって目的の投与量において最小限の応答しか奏しない。

この水溶解度を改善し得る固形形態のピラノン化合物の塩を同定しようとする

試行が行われた。しかしながら、残った最も重要な欠点は、塩形態の処方が胃腸管において親遊離酸の沈殿を起こし易く、したがって目的の高い濃度で投与量を供して簡便な使用およびバイオアベイラビリティーに関して要求される基準に合致することが許容されないという点である。

該問題点を認識しつつ、本発明は、ピラノン化合物に高い濃度および高い経口バイオアベイラビリティーを供する自己乳化性処方形態の医薬組成物に指向される。特に、本発明の組成物により、約400mg/gにのぼる極めて高い濃度でレトロウイルス・プロテアーゼのピラノン阻害剤を含有する自己乳化性処方を調製することができ、簡便な経口投与が許容されると同時に改善されたバイオアベイラビリティーが達成され、これは遊離酸の水性懸濁液よりも少なくとも2倍高い。

また、本発明の組成物が、本発明に定義する親油性化合物に適用し得ることも発見した。

情報の開示

国際公開番号WO95/30670号は、レトロウイルス感染症を治療するのに有用なピラノン化合物を開示している。

国際公開番号WO96/39142号は、プロテアーゼ阻害剤のバイオアベイラビリティーを上昇させる組成物を開示している。

イギリス国特許出願GB2,222,770A号は、マイクロエマルションープレ濃縮物およびマイクロエマルション形態でサイクロスポリンを含む医薬組成物を開示している。

イギリス国特許出願GB2,228,198Aは、有効成分としてのサイクロスポリン、脂肪酸トリグリセリド、脂肪酸グリセリンの部分エステル、あるいはプロピレングリコールまたはソルビトールの完全または部分エステル、ならびに少

なくとも10のHLBを有する界面活性剤を含む医薬組成物を開示している。

イギリス国特許GB2,257,359B号は、サイクロスポリン、1,2-プロピレングリコール、混合モノー、ジ-およびトリ-グリセリド、ならびに親水性界面活性剤を含む経口投与に好適な医薬組成物を開示している。

米国特許第4,230,702号は、それ自体がほとんど腸吸収可能でない薬理学的に有効な剤の容易に腸吸収可能な医薬組成物を開示している。

発明の概要

本発明の1つの目的は、高い経口バイオアベイラビリティを有する親油性で医薬上活性な剤を含む医薬組成物を提供することにある。

本発明のさらなる目的は、簡便に投与するための親油性で医薬上活性な剤の高薬剤負荷を含有する医薬組成物を提供することにある。

本発明のもう1つの目的は、自己乳化性処方において十分な物理学的および化学的安定性を示す医薬組成物を提供することにある。

本発明のなもう1つの目的は、軟質弾性カプセル用の液体組成物を提供することにある。

本発明の目的は、本発明が、(約400mg/gにのぼる)親油性化合物の高負荷を許容すると同時に良好な経口バイオアベイラビリティを達成することをも許容する自己乳化性処方形態の医薬組成物を提供することにおいて達成された。

本発明は、特に、

(a) 親油性で医薬上活性な剤、

(b) 約9:1ないし約6:4 (ジグリセリド:モノグリセリド)の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノ-またはジ-不飽和脂肪酸エステルであり、

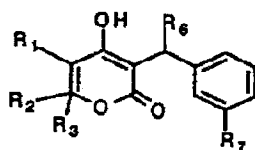
(c) 1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および

(d) 1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含む特定の油相の使用に基く医薬組成物を提供する。

発明の詳細な説明

本発明によれば、自己乳化性処方ビヒクル中に医薬上活性な剤としてピラノン化合物を含む医薬組成物が存在する。

本発明の目的につき、“ピラノン化合物”なる語は式II:



II

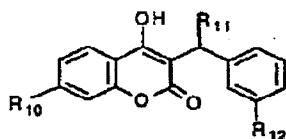
[式中、 R_1 はH-であり； R_2 は C_3-C_5 アルキル、フェニル- $(CH_2)_2$ -、het-SO₂NH- $(CH_2)_2$ -、シクロプロピル- $(CH_2)_2$ -、F-フェニル- $(CH_2)_2$ -、het-SO₂NH-フェニル-、または $F_3C-(CH_2)_2$ -であり；あるいは R_1 と R_2 とは一緒になって二重結合となり； R_3 は $R_4-(CH_2)_n-CH(R_5)-$ 、 $H_3C-[O(CH_2)_2]_2-CH_2-$ 、 C_3-C_5 アルキル、フェニル- $(CH_2)_2$ -、het-SO₂NH- $(CH_2)_2$ -、 $(HOCH_2)_3C-NH-C(O)-NH-(CH_2)_3-$ 、 $(HO_2C)(H_2N)CH-(CH_2)_2-C(O)-NH-(CH_2)_3-$ 、ピペラジン-1-イル-C(O)-NH- $(CH_2)_3$ -、 $HO_3S(CH_2)_2-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_6-C(O)-NH-(CH_2)_3-$ 、シクロプロピル- $(CH_2)_2$ -、F-フェニル- $(CH_2)_2$ -、het-SO₂NH-フェニル、または $F_3C-(CH_2)_2$ -であり； n は0、1または2であり； R_4 はフェニル、het、シクロプロピル、 $H_3C-[O(CH_2)_2]_2-$ 、het-SO₂NH-、Br-、N₃-、または $HO_3S(CH_2)_2-N(CH_3)-C(O)-(CH_2)_6-C(O)-NH-$ であり； R_5 は-CH₂-CH₃または-CH₂-シクロプロピルであり； R_6 はシクロプロピル、CH₃-CH₂-、またはt-ブチルであり； R_7 は-NR₈SO₂-het、

所望により R_9 で置換されていてもよい-NR₈SO₂-フェニル、所望により R_9 で置換されていてもよい-CH₂-SO₂-フェニル、または-CH₂-SO₂-hetであり； R_8 は-H、または-CH₃であり； R_9 は-CN、-F、-OH、または-NO₂であり；ここにhetは窒素、酸素および硫黄よりなる群から選択される1ないし3個のヘテロ原子を含む5-、6-または7-員の飽和または不飽和環であり；これには、所望により-CH₃、-CN、-OH、-C(O)OC₂H₅、-CF₃、-NH₂、もしくは-C(O)-NH₂で置換されていてもよいベンゼン環またはもう1つの複素環に前記複素環式環のいずれかが縮合したはず

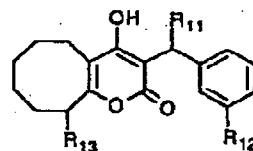
れの二環式基も含まれる]

で示される化合物、またはその医薬上許容される塩をいう。式 I I で示される好ましい化合物は式 I で示される化合物である。

“ピラノン化合物”なる語は、式 I I I および式 I V :



III



IV

[式中、 R_{10} はH—、 CH_3O —、または $CH_3O-[(CH_2)_2O]_3-$ であり； R_{11} はシクロプロピル、または $-CH_2-CH(CH_3)_2$ であり； R_{12} は所望により R_{15} で置換されていてもよい $-NR_{14}SO_2$ —フェニル、 $-NR_{14}SO_2$ —het、所望により R_{15} で置換されていてもよい $-CH_2-SO_2$ —フェニル、または $-CH_2-SO_2$ —hetであり； R_{13} は—H、 $-(CH_2)_2-CH_3$ 、 $-CH_2$ —シクロプロピル、または $-CH_2$ —フェニルであり； R_{14} は—H、または $-CH_3$ であり； R_{15} は—CN、—F、 $-CH_3$ 、 $-COOH$ 、または—OHであり；ここにhetは窒素、酸素および硫黄よりなる群から選択される1ないし3個のヘテロ原子

を含む5—、6—または—7員の飽和または不飽和環であり；これには、所望により1個または2個の $-CH_3$ 、 $-CN$ 、 $-C(O)OC_2H_5$ 、または—OHで置換されていてもよいベンゼン環またはもう1つの複素環に前記複素環式環のいずれかが縮合したいずれの二環式基も含まれる]

で示される化合物、またはそれらの医薬上許容される塩をもいう。

これらの化合物はレトロウイルス・プロテアーゼを阻害し、したがって該ウイルスの複製を阻害する。それらは、後天性免疫不全症候群(AIDS)および／または関連する疾病を生じるヒト免疫不全ウイルス(HIV-1またはHIV-2の株)またはヒトT細胞白血病ウイルス(HTLV-IまたはHTLV-II)のごときヒトレトロウイルスに感染した患者を治療するのに有用である。式 I、II、IIIおよびIVで示される化合物は(出典明示して本明細書の一部

とみなす) 国際出願番号PCT/US95/05219号に開示され、特許請求されており、国際公開番号WO95/30670号に記載されている手法に従って調製することができる。特に、式Iで示されるピラノン化合物は、レトロウイルス・プロテアーゼの阻害剤としてとりわけ有効であることが判明した。

本明細書で用いる“親油性化合物”なる語は、 $\text{LOG } P \geq 2$ (LOG P値は

オクタノール相と水相との間の分配係数のごとき二相系におけるその分配挙動によって測定され;それは実験的に決定されるか、または市販のソフトウェアによって算出されるかのいずれかである) で、1ないし8のpH範囲で低い固有の水溶解

度 ($\leq 0.1 \text{ mg/ml}$) で、 1 mg/ml を超える本発明の自己乳化性処方ビ

ヒクルにおける溶解度を有する化合物をいう。

本発明で用いるのに好適である親油性化合物の典型的な例には、限定されるものではないが、式I、II、IIIまたはIVで示されるピラノン化合物;天然発生のサイクロスポリンAないしZのごときサイクロスポリンならびに種々の非天然サイクロスポリン誘導体または合成サイクロスポリン;酢酸メドロキシprogesteron、progesteronまたはテストステロンのごとき親油性ステロイド、troglitazonまたはpioglitazonのごときチアゾリジンジオン;グリブライドのごときスルホニル尿素;ケトコナゾールまたはイトラコナゾールのごときア

ゾール;カンプトテシン、SN-38または(CPT-11という名称もある)塩酸イリノテカンのごときカンプトテシン;パクリタキセル(Paclitaxel)、ドセタキセル(Docetaxel)またはPNU-1のごときタキサン(taxan); PGE_2 、 PGE_1 または PGE_2 のごときプロスタグランジン;デラビルジン(Delavirdine)メシラート、ビタミンE(α -トコフェロール)、チリラザド(Tirilazad)メシラート、グリセオフルビン(Griseofulvin)、フェニトイン(Phenytoin)、イブプロフェン、フルルビプロフェン(Flurbiprofen)、PNU-2、PNU-3またはPNU-4が含まれる。

“SN-38”なる語は、化学名(4S)-4,11-ジメチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12,H)ジオンの化学化合物をいう。

“PNU-1”なる語は、化学名[2aR-[2a α ,4a β ,6 β ,7 β ,9(α R*, β S*),11 α ,12 α ,12a α ,12b α]]-6,12b-ビス(アセチルオキシ)-12-(ベンゾイルオキシ)-2a,4a,5,6,7,10,11,12,12a,12b-デカヒドロ-11-ヒドロキシ-4a,8,13,13-テトラメチル-5-オキソ-7,11-メタノ-1H-シクロデカ[3,4]ベンズ[1,2-b]オキセト-9-イル β -[[[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]カルボニル]アミノ]- α -ヒドロキシベンゼンプロパノアート、または(1S,2S,3R,4S,7R,10R,12R)-4,12-ビス(アセチルオキシ)-15-[[[(2R,3S)-3-[(tert-ブチルアミノ)カルボニル]アミノ]-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノイル)オキシ]-1-ヒドロキシ-10,14,17,17-テトラメチル-11-オキソ-6-オキサテトラシクロ[11.3.1.0^{3,10}.0^{4,7}]ヘプタデカ-8,14-ジエン-2-イルベンゾアートの化学化合物をいう。

“PNU-2”なる語は、化学名1-[(2,4-ジ-1-ピロリジニル-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)アセチル]ピロリジン、または2-[2,4-ジ(1-ピロリジニル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル]-1-(1-ピロリジニル)-1-エタノンの化学化合物をいう。

“PNU-3”なる語は、化学名(S)-1-[2-[4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニル]エチル]-3,4-ジヒドロ-N-メチル-1H-2-ベンゾピラン-6-カルボキサミド、または1H-2-ベンゾピラン-6-カルボキサミド、1-[2-[4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニル]エチル]-3,4-ジヒドロ-N-メチル-, (S)-または(1S)-1-(2-{4-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ピペラジニル}エチル)-N-メチル-3,4-ジヒドロ-1H-イソクロメン-6-カルボキサミドの化学化合物をいう。

“PNU-4”なる語は、化学名(-)-6-クロロ-2-[(1-フロ[2,3-

c]ピリジン-5-イルエチル)チオ]-4-ピリミジンアミン、または6-クロロ-2-[(1S)-フロ[2,3-c]ピリジン-5-イルエチル}スルホニル]-4-ピリミジニルアミンの化学化合物をいう。

これらの医薬上活性な剤はすべて当該技術分野で公知であって、容易に得ることができ、あるいは公知の方法に従って調製することができる。

例えば、天然発生サイクロスポリンは、Traberらによる1, *Helv. Chim. Acta.* 60, 1247-1255(1977); Traberらによる2, *Helv. Chim. Acta.* 65, No. 162, 1655-1667(1982); Kobelらによる *Europ. J. Applied Microbiology and Biotechnology*, 14, 273-240; および von Wartburgらによる *Progress in Allergy*, No. 38, 28-45(1986)に記載されている方法に従って得ることができる。

非-天然サイクロスポリン誘導体または合成サイクロスポリンは、米国特許第4,108,985号、第4,210,581号および4,220,641号; 欧州特許公開番号0 034 567号および0 056 782号; 国際特許公開番号W 086/02080号; Wengerによる1, *Transp. Proc.*, 15, Suppl. 1:2230(1983);

Wengerによる2, *Angew. Chem. Int.* 第24版, 77(1985); および Wengerによる3, *Progress in the Chemistry of Organic Natural Products* 50, 123(1986)に記載されている手法に従って調製することができる。

プロゲステロンおよびテストステロンは一般的に知られており、膨大な刊行物で論じられている。

カンプトテシンは、M. E. Wallらによる *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 88, p. 3888(1966)に記載されている手法に従ってチャイニーズ・ツリー(Chinese tree)の幹木(stem wood)から得ることができる。カンプトテシンは、E. J. Coreyらによる同書, 40, p. 2140(1975); Stork, Schultzによる *J. Am. Chem. Soc.*, vol. 93, p. 4074(1971); J. C. Bradley, G. Buchiによる *J. Org. Chem.*, vol. 41, p. 699(1976); T. Kametaniらによる *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, p. 1563(1981)に記載されている手法に従って調製することもできる。

トログリタゾンは、米国特許第4,572,912号に開示されている手法に従

って調製することができる。

ピログリタゾンは、米国特許第4,687,777号に開示されている手法に従って調製することができる。

ケトコナゾールは、米国特許第4,144,346号および第4,223,036号に開示されている手法に従って調製することができる。

グリブリドは、米国特許第3,454,635号に開示されている手法に従って調製することができる。

グリセオフルビンは、米国特許第3,069,328号、米国特許第3,069,329号およびGroveらによるChem Ind. (London), p. 219(1951); およびJ. Chem. Soc., p. 3977(1952)に開示されている手法に従って調製することができる。

イトラコナゾールは、米国特許第4,267,179号に開示されている手法に従って調製することができる。

パクリタキセルは、R. A. HoltonらによるJ. Am. Chem. Soc., vol. 110, p. 6558(1988); K. C. NicolaouらによるNature, vol. 367, p. 630(1994); “New Trends in Natural Products Chemistry 1986” と題したD. G. I. KingstonらによるStudies in Organic Chemistry, vol. 26, Attaur-Rahman, P. W. Le Quesne編(Elsevier, Amsterdam, 1986), pp. 219-235に開示されている手法に従って調製することができる。

酢酸メドロキシプロゲステロンは、米国特許第3,359,287号に開示されている手法に従って調製することができる。

チリラザドメシラートは、米国特許第5,175,281号に開示されている手法に従って調製することができる。

デラビルジンは、PCT国際特許出願番号91/09,849号に開示されている手法に従って調製することができる。

PNU-1は、R. A. JohnsonらによるJ. Med. Chem. vol. 40, pp2810-2812(1997)に開示されている手法に従って調製することができる。

PNU-2は、国際公開番号WO93/20078号に開示されている手法に従って調製することができる。

PNU-3は、国際公開番号WO97/02259に開示されている手法に従

って調製することができる。

PNU-4は、国際公開番号WO96/135678に開示されている手法に従って調製することができる。

イブプロフェンは米国特許第3,228,831号および第3,385,886号に開示されている手法に従って調製することができる。

フルルビプロフェンは、米国特許第3,755,427号に開示されている手法に従って調製することができる。

フェニトインは、米国特許第2,409,754号に開示されている手法に従って調製することができる。

塩酸イリノテカン(CPT-11)は、米国特許第4,604,463号に開示されている手法に従って調製することができる。

PGE₁は、E. J. CoreyらによるJ. Am. Chem. Soc. 90, 3245-3247 (1968)に開示されている手法に従って調製することができる。

PGE₂は、米国特許第3,598,858号に開示されている手法に従って調製することができる。

PGF_{2a}は、米国特許第3,657,327号に開示されている手法に従って調製することができる。

本明細書で用いる“自己乳化性処方”なる語は、十分な水性媒質と混合するとエマルションまたはマイクロエマルションを作ることができる濃縮組成物をいう。

本発明から創られるエマルションまたはマイクロエマルションは、親水性相および親油性相を含む従来の溶液である。マイクロエマルションは、その熱力学的安定性、光学的透明度および小さな平均液滴サイズによっても特徴付けられ、一般的には約0.15ミクロン未満である。

“自己乳化性処方ビヒクル”なる語は、約9:1ないし約6:4(ジグリセリド:モノグリセリド)の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物を含む組成物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素鎖長を有するモノーまたはジ-不飽和脂肪酸エステルであり、1またはそれを

超える医薬上許容される溶媒、および1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含む組成物をいう。所望により、該自己乳化性処方ビヒクルは、塩基性アミンをさらに含んでもよい。

本発明のジグリセリドとは、構造式： $\text{HOCH}_2-\text{CH}(\text{O}_2\text{CR})-\text{CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ または $(\text{RCO}_2)\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ を有するグリセリンの脂肪酸エステルをいい、ここにRは15ないし21の炭素原子を有するモノ不飽和またはジ不飽和アルキル基である。好ましいジグリセリドはジオレイン(Rは17の炭素原子を有するモノ不飽和アルキル基)、ジリノレート(Rは17の炭素原子を有するジ不飽和アルキル基である)、またはジオレインおよびジリノレートの混合物である。最も好ましいジグリセリドはジオレインである。

本発明のモノグリセリドとは、構造式： $\text{HOCH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2(\text{O}_2\text{CR})$ または $\text{HOCH}_2-\text{CH}(\text{O}_2\text{CR})-\text{CH}_2\text{OH}$ を有するグリセリンの脂肪酸エステルをいい、ここにRは15ないし22の炭素原子を有するモノ不飽和またはジ不飽和アルキル基である。好ましいモノグリセリドはモノオレイン(Rは17の炭素原子を有するモノ不飽和アルキル基)、モノリノレート(Rは17の炭素原子を有するジ不飽和アルキル基)、またはモノオレインおよびモノリノレートの混合物をいう。最も好ましいモノグリセリドはモノオレインである。

ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物は、個々のジグリセリドおよびモノグリセリドを適当な相対比で混合することによって、トリグリセリドの部分加水分解によって、あるいはジグリセリドとグリセリンとのトリグリセリドのエス

テル交換反応によって調製することができる。

本発明のグリセリドはすべて公知であって、従来の方法によって調製することができる。

組成物中の有効成分の量は、意図する投与経路、用いる特定の有効成分の効力、疾病の重度、および必要な濃度に依存して、広く変化または調整することができる。しかしながら、望むなら、親油性の医薬上活性な剤を、最良の分散性で約

400mg/gにのぼる量および典型的にはラットにおいて70-84%に達するイン・ビボ(in vivo)の高経口バイオアベイラビリティーで、本発明の自己乳化性処方ビヒクルに存在させることができる。

高毛移行バイオアベイラビリティー（ラットにおいて84%）を有する本発明の組成物は、水で希釈するとほぼ透明または半透明の溶液を呈し、これはマイクロエマルジョンが形成されていることを示している。

中位の高バイオアベイラビリティー（ラットにおいて60-70%）を有する本発明の組成物は、通常、水で希釈すると薬剤の沈殿なしに目視可能な微細な白色乳液を示し、これはエマルジョンが形成されていることを示している。

1つの態様において、本発明は、

(a) 医薬上活性な剤としての式I、II、IIIまたはIVで示されるピラノン化合物、

(b) 約9:1ないし約6:4（ジグリセリド：モノグリセリド）の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノーまたはジー不飽和脂肪酸エステルであり、

(c) 1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および

(d) 1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤を含む特定の油相の使用に基く医薬組成物を特に提供する。

もう1つの態様において、本発明は、

(a) サイクロスポリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、プロゲステロン、テストステロン、トログリタゾン、ピオグリタゾン、グリブリド、ケトコナゾール、

イトラコナゾール、カンプトテシン、SN-38、塩酸イリノテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、PNU-1、PGE_{2a}、PGE₁、PGE₂、デラビルジンメシラート、ビタミンE、チリラザドメシラート、グリセオフルビン、フェニトイン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、PNU-2、PNU-3およびPNU-4よりなる群から選択される親油性の医薬上活性な剤、

(b) 約9:1ないし約6:4（ジグリセリド：モノグリセリド）の重量比の

ジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素原子鎖長を有するグリセリンのモノーおよびジ不飽和脂肪酸エステルであり、

(c) 1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および

(d) 1またはそれを超える医薬上許容される界面活性剤

を含む特定の油相の使用に基く医薬組成物を提供する。

加えて、該組成物は、医薬上許容される塩基性アミンをさらに含んでいてもよい。

本明細書で用いる“医薬上許容される”なる語は、薬理学的および毒素学的見地から治療する対象と生物学的に和合性である特性をいう。

本発明の溶媒は、プロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、(PRG300、400、600ほかのごとき)ポリエチレングリコール、グリセリン、エタノール、トリアセチン、ジメチルイソソルビド、グリコフロール(glycofurol)、プロピレンカーボネート、水、ジメチルアセトアミド、またはそれらの混合物をいう。

好ましい溶媒は、プロピレングリコール、またはプロピレングリコールおよび95%(v/v)エタノール(以後、エタノールという)を含む混合物である。プロピレングリコールおよびエタノールの混合物においては、プロピレングリコールは約50%ないし約95%の量で存在する。

本発明の界面活性剤は、数ある中で商品名クレモフォア(Cremophor)RH40のポリオキシシル40硬化ヒマシ油；数ある中で商品名クレモフォアELまたはクレモフォアEL-Pのポリオキシシル35ヒマシ油；ポリソルベート；ソルトール

(Solutol)HS-15；タガット(Tagat)T0；ペグリコール(Peglicol)6-オレエート；ポリオキシエチレンステアレート；飽和ポリグリコール化グリセリド；またはポロキサマーを含む非イオン性界面活性剤をいい；これらはすべて市販されている。好ましい界面活性剤はクレモフォアRH40またはクレモフォアELである。

本明細書で用いる飽和ポリグリコール化グリセリドには、ゲルシール(Gelucire)44/14またはげるシール50/13が含まれる。

本明細書で用いるポリオキシエチレンステアレートには、ポロキシル6ステアレート、ポロキシル8ステアレート、ポロキシル12ステアレートおよびポロキシル20ステアレートが含まれる。

本明細書で用いるポロクサマーには、ポロクサマー124およびポロクサマー188が含まれる。

本明細書で用いるポリソルベートには、ポリソルベート20、ポリソルベート40、ポリソルベート60およびポリソルベート80が含まれる。

本明細書で用いる“塩基性アミン”なる語は、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジメチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンまたはエチレンジアミンのごとき低級アルキルアミン；例えば、コリンヒドロオキシドのごとき第4級アンモニウム；例えば、アルギニン、リジンまたはグアニジンのごとき塩基性アミノ酸をいう。好ましい低級アルキルアミンは、ジメチルアミノエタノールまたはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンである。

本発明の典型的な組成物は：

(a) 合計組成物の約1重量%ないし約40重量%の量の親油性の医薬上活性な剤、

(b) 合計組成物の約5重量%ないし約40重量%の量の、約9：1ないし約6：4（ジグリセリド：モノグリセリド）の重量比のジグリセリドおよびモノグリセリドの混合物、ここに該ジグリセリドおよびモノグリセリドは16ないし22の炭素鎖長を有するグリセリンのモノーまたはジ不飽和脂肪酸エステルであり、

(c) 合計組成物の約10重量%ないし約30重量%の量の1またはそれを超える医薬上許容される溶媒、および

(d) 合計組成物の約10重量%ないし約50重量%の量の医薬上許容される界面活性剤を含んでいる。

所望により、上記組成物は、合計組成物の約0.1重量%ないし10重量%の

量の塩基性アミンをさらに含んでもよい。

好ましい親油性化合物は、式 I、II、III、IV で示される化合物またはサイクロスポリン A である。

本発明の好ましい組成物は：

(a) 合計組成物の約 5 重量%ないし約 30 重量%の量の親油性の医薬上活性な剤、

(b) 合計組成物の約 5 重量%ないし約 35 重量%の量の、約 9：1（ジオレイン：モノオレイン）の重量比のジオレインおよびモノオレインの混合物、

(c) 合計組成物の約 15 重量%ないし約 25 重量%の量の、プロピレングリコール、またはプロピレングリコールおよびエタノールの混合物を含む溶媒、および

(d) 合計組成物の約 30 重量%ないし約 45 重量%の量のクレモフォア RH40 またはクレモフォア EL を含む界面活性剤を含む。

本発明のもう 1 つの好ましい組成物は：

(a) 合計組成物の約 5 重量%ないし約 30 重量%の量の親油性の医薬上活性な剤、

(b) 合計組成物の約 5 重量%ないし約 35 重量%の量の、約 8：2（ジオレイン：モノオレイン）の重量比のジオレインおよびモノオレインの混合物、

(c) 合計組成物の約 15 重量%ないし約 25 重量%の量の、プロピレングリコール、またはプロピレングリコールおよびエタノールの混合物を含む溶媒、および

(d) 合計組成物の約 30 重量%ないし約 45 重量%の量のクレモフォア RH40 またはクレモフォア EL を含む界面活性剤を含む。

所望により、好ましい組成物は、合計組成物の約 0.1 重量%ないし約 7 重量%の量の塩基性アミンをさらに含んでもよい。

本発明の好ましい組成物において、なおより好ましい組成物は、合計組成物に

対して約20重量%ないし約30重量%の量の式Iで示されるピラノン化合物を含む。

本発明の好ましい組成物において、よりさらに好ましい組成物は、合計組成物に対して約5重量%ないし約15重量%の量のサイクロスポリンAを含む。

本発明の好ましい組成物において、プロピレングリコールおよびエタノールの混合物は約1：1の比で存在する。

本発明の好ましい組成物において、よりさらに好ましい組成物は、合計組成物の約0.1重量%ないし約7重量%の量のジメチルアミノエタノール、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを含む。

本発明の好ましい組成物において、よりさらに好ましい組成物は、約8：2の比のジオレインおよびモノオレインの混合物を含む。

特に、本発明の最も好ましい組成物は、式Iで示されるピラノン化合物を含む。

本発明の組成物は、経口適用による軟質弾性カプセルまたは硬質ゼラチンカプセル用の液体形態をとり得る。該組成物は、経口、非経口、直腸または局所適用用の液体溶液の形態とすることもできる。好ましい投与量形態は軟質弾性カプセル用の液体形態である。

望なら、本発明の組成物は、共界面活性剤(例えばラウリル硫酸ナトリウム)、着色剤、賦香剤、香料、保存剤、安定化剤、抗酸化剤および／または粘結剤のごとき慣用的な医薬添加剤をさらに含んでもよい。

本発明の組成物は、例えば、活性な剤を溶媒に溶解し、ついで、油相、界面活性剤および所望により塩基性アミンを添加することによって、慣用様式で調製することができる。ついで、得られた溶液を、公知の製造技術によって例えば軟質弾性カプセルまたは硬質ゼラチンカプセルのごとき目的の投与量形態に処方化する。

本発明の医薬組成物は、以下の実施例と関連させればより良好に理解されるであろうが、それは説明を意図するものであって、本発明の範囲を限定するものではない。当業者であれば、さらなる説明がなくとも以前の説明および以下の実施

例に記載する情報を用いて本発明をその最大限の程度で実施し得ると考えられる。

A. 本発明の組成物を調製するための一般的手法

薬剤を容器に入れる。プロピレングリコール、またはエタノール（95%）およびプロピレングリコール（重量による1：1）から選択される溶媒の混合物を含む溶媒を添加し、蓋を閉める。その容器を約60℃のウォーターバスに置き、全ての薬剤材料が溶解するまでゆっくりと振とうする。その容器を室温まで冷却した後に、（ジオレインのごとき）ジグリセリドおよび（モノオレインのごとき）モノグリセリドの適量の混合物、（クレモフォアRH40またはクレモフォアELのごとき）界面活性剤および所望により（エタノールアミンまたはジエタノールアミンのごとき）塩基性アミンを該容器に添加する。その容器を密閉し、約60℃のウォーターバスに置き、清澄な溶液が形成されるまでゆっくりと振とうする。将来使用するために、該容器は通常常温に置く。

実施例 1

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	302	26.4
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	197	17.3
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	259	22.7
クレモフォア RH40	307	26.9
エタノールアミン	61	5.3
ラウリル硫酸ナトリウム	16	1.4

実施例 2

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	302	27.9
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	280	19.2
ジオレイン/モノオレイン (8:2)	250	23.1
クレモフォア RH40	304	28.0
ラウリル硫酸ナトリウム	18	1.6

実施例 3

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	202	20.4
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	198	20.0
ジオレイン・モノオレイン(9:1)	90	9.0
クレモフォア EL	502	50.6

実施例 4

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	302	29.0
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	210	20.2
ジオレイン・モノオレイン(9:1)	60	5.8
クレモフォア EL	450	43.4
ジェタノールアミン	16	1.5

実施例 5

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	200	16.6
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	212	17.6
ジオレイン/モノオレイン (8:2)	380	31.5
クレモフォア RH40	365	30.2
α -トコフェロール	48	4.0

実施例 6

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	298	25.8
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	198	17.2
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	287	24.8
クレモフォア RH40	325	28.2
ジメチルアミノエタノール	45	3.9

実施例 7

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	299	27.9
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	152	14.2
ジオレイン/モノオレイン (8:2)	249	23.2
クレモフォア RH40	304	28.4
コリンヒドロオキシド	66	6.2

実施例 8

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	3298	27.6
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	150	13.9
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	257	23.8
クレモフォア EL	309	28.7
エタノールアミン	62	5.8

実施例 9

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	197	19.7
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	208	20.8
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	271	27.1
クレモフォア EL	329	32.9

実施例 10

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	202	20.0
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	208	20.6
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	279	27.6
クレモフォア EL	321	31.8

実施例 11

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	202	19.8
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	201	19.7
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	96	9.4
ポリソルベート 80	522	51.1

実施例 12

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	213	21.0
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	19.8
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	86	8.5
クレモフォア EL	514	50.7

実施例 13

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	301	29.3
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	19.5
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	204	19.9
クレモフォア EL	261	25.4
ジエタノールアミン	61	5.9

実施例 14

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	400	40
EtOH	100	10
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	70	7
クレモフォア EL	330	33
ジエタノールアミン	80	8
H ₂ O	20	2

実施例 15

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	300	30
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	190	19
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	180	18
クレモフォア EL	250	25
水	28	2.86
没食子酸プロピル	2	0.2
ジエタノールアミン	50	5

実施例 16

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	200	20
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	120	12
ゲルシール 44/14	480	48

実施例 17

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	200	20
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	120	12
ポリソルベート 80	480	48

実施例 18

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	200	20
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ジオレイン/モノオレイン(7:3)	120	12
クレモフォア EL	480	48

実施例 19

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	200	20
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	120	12
クレモフォア EL	480	48

実施例 20

成 分	重量 (mg)	% w/w
式 I で示される化合物	300	30
95% EtOH	95	9.5
プロピレングリコール	80	8
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	70	7
クレモフォア EL	455	45.5

実施例 21

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 22

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	300	30

実施例 23

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(7:3)	300	30

実施例 2 4

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(6:4)	300	30

実施例 2 5

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL-P	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 2 6

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア RH40	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 2 7

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ソルトール HS-15	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 2 8

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
ポリソルベート 80	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 29

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノリノレート (8:2)	300	30

実施例 30

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(9:1)	300	30

実施例 31

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(7:3)	300	30

実施例 32

成 分	重量 (mg)	% w/w
サイクロスポリンA	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(6:4)	300	30

実施例 33

成 分	重量 (mg)	% w/w
α -トコフェロール	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 34

成 分	重量 (mg)	% w/w
α -トコフェロール	200	20
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	100	10
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 3 5

成 分	重量 (mg)	% w/w
α -トコフェロール	300	30
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	100	10
クレモフォア EL	340	34
ジオレイン/モノオレイン (8:2)	260	26

実施例 3 6

成 分	重量 (mg)	% w/w
α -トコフェロール	400	40
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	100	10
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	100	10

実施例 3 7

成 分	重量 (mg)	% w/w
α -トコフェロール	500	50
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	100	10
クレモフォア EL	300	30
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	100	10

実施例 3 8

成 分	重量 (mg)	% w/w
チリラザドメシラート	100	10
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	200	20
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 3 9

成 分	重量 (mg)	% w/w
テストステロン	60	6
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	240	24
クレモフォア EL	400	40
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	300	30

実施例 4 0

成 分	重量 (mg)	% w/w
塩酸ピオグリタゾン	50	5
ジメチルアセトアミド	125	12.5
グリセリン	125	12.5
クレモフォア EL	500	50
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	200	20

実施例 4 1

成 分	重量 (mg)	% w/w
CPT-11	50	5
ジメチルイソソルビド	250	25
ジェタノールアミン	100	10
クレモフォア EL	450	45
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	150	15

実施例 4 2

成 分	重量 (mg)	% w/w
CPT-11	60	6
ジメチルアセトアミド	250	25
ジェタノールアミン	50	5
クレモフォア EL	450	45
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	190	19

実施例 4 3

成 分	重量 (mg)	% w/w
CPT-11	50	5
プロピレングリコール	250	25
ジメチルアミノエタノール	50	5
クレモフォア EL	370	37
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	280	28

実施例 4 4

成 分	重量 (mg)	% w/w
パクリタキセル	60	6
EtOH/PEG400(1:1)	300	30
クレモフォア EL	440	44
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	200	20

実施例 4 5

成 分	重量 (mg)	% w/w
ケトコナゾール	100	10
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	29.8
クレモフォア EL	457	39.7
ニコチンアミド	50	4.3
水	20	1.7
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	182	15.8

実施例 4 6

成 分	重量 (mg)	% w/w
フルルビプロフェン	100	9.2
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	31.7
クレモフォア EL	457	42.2
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	182	16.8

実施例 4 7

成 分	重量 (mg)	% w/w
フェニトイン	25	2.3
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	31.8
クレモフォア EL	457	42.4
ニコチンアミド	50	4.6
水	20	1.9
EtOH・プロピレングリコール(1:1)	182	16.9

実施例 4 8

成 分	重量 (mg)	% w/w
プロゲステロン	20	2.0
カプマル MCM	343	34.2
クレモフォア EL	457	45.6
EtOH/プロピレングリコール (1:1)	182	18.2

実施例 4 9

成 分	重量 (mg)	% w/w
プロゲステロン	20	2.0
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	34.2
クレモフォア EL	457	45.6
EtOH/プロピレングリコール(1:1)	182	18.2

実施例 5 0

成 分	重量 (mg)	% w/w
イブプロフェン	400	28.9
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	24.8
クレモフォア EL	457	33.1
EtOH/プロピレングリコール	182	13.2

実施例 5 1

成 分	重量 (mg)	% w/w
PGF _{2α}	50	4.8
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	33.2
クレモフォア EL	457	44.3
EtOH/プロピレングリコール	182	17.6

実施例 5 2

成 分	重量 (mg)	% w/w
PGF ₁	10	1.0
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	34.6
クレモフォア EL	457	46.1
EtOH/プロピレングリコール	182	18.3

実施例 5 3

成 分	重量 (mg)	% w/w
PGF _{2α}	10	1.0
ジオレイン/モノオレイン(8:2)	343	34.6
クレモフォア EL	457	46.1
EtOH/プロピレングリコール	182	18.3

B. 経口バイオアベイラビリティ試験

(i) Sprague-Dawley雄性ラットをイン・ビボ(in vivo)経口バイオアベイラビリティ試験に選択した。各ラットは、上大静脈に留置カニユーレを外科的に埋め込むことによって調製した。300-400gの体重範囲の各ラットを投薬の前一晩拘束した。各処方量を20mg/kg用量でラットの群(n=3)に経口投与した。高濃度の式Iで示される化合物(典型的には200-300mg/g)を有する処方を水で100倍希釈し、経口胃管栄養法を用いてラットの胃に直接注入した。投薬後、0.25、0.5、1、2、4、6、8、12および24時間に、留置カニユーレから一連の血液試料0.25mlを得た。これらの血液試料

を、式 I で示される化合物に特異的な H P L C アッセイを用いて分析した。試験ラットの血中の薬剤濃度を、薬剤を静脈内 (i. v.) または経口経路を介して投与した後の時間に対してプロットし、血漿中濃度-時間曲線下面積 (A U C, the Area Under the Plasma Concentration-Time Curve) を、表 1 に示す絶対バイオアベイラビリティーを算出するための台形法則を用いて積分した。

$$\text{絶対バイオアベイラビリティー}(F) = \frac{(AUC)_{\text{経口}} / \text{用量}_{\text{経口}}}{(AUC)_{iv} / \text{用量}_{iv}}$$

(i i) 雄性ビーグル犬も、イン・ビボ(in vivo)経口アベイラビリティー実験に選択した。13.5-17.5 kg の体重範囲の各イヌを投薬前一晩拘束した。各処方は、20 mg / kg 用量でイヌの群 (n = 4) に経口投与した。式 I で示される化合物の高濃度処方 (300 mg / g) をゼラチンカプセルに被包し、これを投与した。投薬後 20 分、40 分および 1、2、4、6、8、12 および 24 時間に、頸静脈から一連の血液試料 2 ml を得た。これらの血液試料は、式 I で示される化合物に対して特異的な H P L C アッセイを用いて分析した。式 I で示される化合物の血中濃度を時間に対してプロットし、A U C を得て絶対バイオアベイラビリティーを算出した。その結果を表 2 に示す。

(i i i) 参照として、硬質ゼラチンカプセルに被包した式 I で示される化合物の二ナトリウム塩を 8 の 150 mg (1200 mg 単一用量) で 10 人のボランティアに経口投与した。数週間後に、同群に、実施例 15 で示した処方中の式 I で示される化合物を 4 の 300 mg (1200 mg 単一用量) で投与した。投与後 30 分および 1、2、4、6、8、12 および 24 時間後に 2 群のボランティアの一連の血液試料を得た。これらの血液試料を、式 I で示される化合物に対して特異的な H P L C アッセイを用いて分析した。式 I で示される化合物の血中濃度を時間に対してプロットし、A U C を得て絶対バイオアベイラビリティーを算出した。その結果を表 3 に示す。

$$\text{相対バイオアベイラビリティー} = AUC_{\text{試験}} / AUC_{\text{参照}} \times 100\%$$

表1、2および3の増大した絶対バイオアベイラビリティによって立証されるごとく、本発明により目的の結果が達成された。加えて、実施例21の処方中

のサイクロスポリンAの絶対経口バイオアベイラビリティは、ラット(N=8)で決定して23%であった。

表 1

ラットにおける絶対平均経口バイオアベイラビリティ

実施例番号	絶対平均経口バイオアベイラビリティ (%)
1	84
2	37
3	71
4	71
式Iで示される化合物の遊離酸 の水性懸濁液	<20

表 2

イヌにおける絶対平均経口バイオアベイラビリティ

実施例番号	絶対平均経口バイオアベイラビリティ (%)
12	42.7
13	38.6
硬質ゼラチンカプセル中の式I で示される化合物の遊離酸	1.5

表 3

ヒトにおける相対バイオアベイラビリティ(1200mg単一用量)

処 方	相対バイオアベイラビリティ (%)
実施例15	230
硬質ゼラチンカプセル中の式Iで示 される化合物の二ナトリウム塩	100

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/US 98/14818

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K9/107 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 267 617 A (THERATECH) 18 May 1988 see the whole document	1-31
P,A	WO 98 22106 A (ABBOT LABORATORIES) 28 May 1998 see the whole document	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in contact with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 November 1998

Date of mailing of the international search report

12/11/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 apo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/US 98/14818

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 267617 A	18-05-1988	DE 3779999 A	30-07-1992
		ES 2042527 T	16-12-1993
		GR 3005030 T	24-05-1993
		JP 2660839 B	08-10-1997
		JP 63211241 A	02-09-1988
		KR 9601373 B	27-01-1996
		US 4863970 A	05-09-1989
WO 9822106 A	28-05-1998	AU 5257398 A	10-06-1998

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	キーワード (参考)
A 6 1 K	31/4433	A 6 1 K	31/4433
	31/4439		31/4439
	31/4745		31/4745
	31/496		31/496
	31/5575		31/5575
	31/568		31/568
	31/57		31/57
	47/14		47/14
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ , CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM , AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) , AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR , HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, L V, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ , PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, U S, UZ, VN, YU, ZW		

